

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Merinfec, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji  
Merinfec, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Merinfec, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji  
Każda fiolka zawiera 500 mg meropenemu (*Meropenemum*) w postaci meropenemu trójwodnego (570 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiolka zawiera 1,95 mmola sodu (45 mg) w postaci sodu węglańu bezwodnego.

Merinfec, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji  
Każda fiolka zawiera 1 g meropenemu (*Meropenemum*) w postaci meropenemu trójwodnego (1,14 g).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiolka zawiera 3,9 mmola sodu (90 mg) w postaci sodu węglańu bezwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.  
Krystaliczny proszek barwy białej do żółtawej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Merinfec jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc i zapalenie płuc związane ze sztuczną wentylacją
- zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy
- powikłane zakażenia układu moczowego
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- zakażenia okołoporodowe
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Leczenie pacjentów z bakteriami, która występuje w połączeniu z, lub podejrzewa się, że wiąże się z jakimkolwiek wymienionymi powyżej zakażeniami.

Produkt leczniczy Merinfec można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, jeżeli podejrzewa się, że gorączka spowodowana jest zakażeniem bakteryjnym.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Poniższe tabele przedstawiają ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Dobierając dawkę meropenemu i czas leczenia należy uwzględnić rodzaj leczonego zakażenia, w tym jego ciężkość i odpowiedź kliniczną.

W leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, na przykład bardzo ciężkich lub wywołanych przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (np. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), szczególnie wskazane może być stosowanie u dorosłych i młodzieży dawki do 2 g trzy razy na dobę, a u dzieci dawki do 40 mg/kg mc. trzy razy na dobę.

Dodatkową uwagę należy zwrócić na dawkowanie podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek (patrz poniżej).

Instrukcja dotycząca rozpuszczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### Pacjenci dorośli i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc i zapalenie płuc związane ze sztuczną wentylacją	500 mg lub 1 g
Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy	2 g
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg lub 1 g
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	500 mg lub 1 g
Zakażenia okołoporodowe	500 mg lub 1 g
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg lub 1 g
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	2 g
<b>Leczenie pacjentów z neutropenią i gorączką</b>	<b>1 g</b>

Meropenem podaje się zwykle w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternatywnie dawki do 1 g można podawać we wstrzyknięciu dożylnym, trwającym około 5 minut. Dostępne dane, które potwierdzają bezpieczeństwo podawania pacjentom dorosłym dawki 2 g we wstrzyknięciu dożylnym, są ograniczone.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Dawkę dla dorosłych i młodzieży należy zmodyfikować, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 ml/min (patrz poniżej). Dane, które potwierdzają potrzebę takiej modyfikacji dla jednostkowej dawki 2 g są ograniczone.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka (na podstawie jednostkowych dawek 500 mg, 1 g lub 2 g, patrz tabela powyżej)	Częstość podawania
26-50	1 dawka jednostkowa	co 12 godzin
10-25	pół dawki jednostkowej	co 12 godzin
<10	pół dawki jednostkowej	co 24 godziny

Meropenem jest usuwany z krążenia podczas hemodializy i hemofiltracji. Odpowiednią dawkę należy podać po zakończeniu cyklu hemodializy.

Nie ustalono zaleceń dawkowania u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

#### *Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub z klirensiem kreatyniny powyżej 50 ml/min.

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności meropenemu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ani nie ustalono dla nich optymalnego schematu dawkowania. Jednak na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych można podejrzewać, że odpowiednim schematem dawkowania może być podawanie meropenemu w dawce 20 mg/kg mc. co 8 godzin (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 11 lat, o masie ciała do 50 kg*

W tabeli poniżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania.

<b>Zakażenie</b>	<b>Dawka podawana co 8 godzin</b>
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc i zapalenie płuc związane ze sztuczną wentylacją	10 lub 20 mg/kg mc.
Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy	40 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia układu moczowego	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	10 lub 20 mg/kg mc.
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	40 mg/kg mc.
Leczenie pacjentów z neutropenią i gorączką	20 mg/kg mc.

##### *Dzieci o masie ciała większej niż 50 kg*

Należy podawać dawkę zalecaną dla pacjentów dorosłych.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

#### Sposób podawania

Meropenem zazwyczaj podaje się w infuzji dożylną trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Alternatywnie, dawki do 20 mg/kg mc. można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut. Dostępne dane, potwierdzające bezpieczeństwo podawania dzieciom dawki 40 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym, są ograniczone.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na którykolwiek produkt leczniczy przeciwbakteryjny z grupy karbapenemów. Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny przeciwbakteryjny lek beta-laktamowy (np. penicylinę lub cefalosporyny).

### **4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Wybierając meropenem do leczenia konkretnego pacjenta należy ocenić przydatność podawania produktu leczniczego przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów na podstawie takich czynników, jak: ciężkość zakażenia, występowanie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne i ryzyko związane z zakażeniem bakterią oporną na karbapenemy.

Oporność na penemy szczepów *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* w obrębie całej Unii Europejskiej jest zmienna. Lekarze podający lek powinni uwzględnić lokalne występowanie oporności tych bakterii na penemy.

#### Reakcje alergiczne

Tak, jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, notowano ciężkie i sporadycznie zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8). Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, mogą być również nadwrażliwi na meropenem. Przed rozpoczęciem leczenia meropenemem należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

#### Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków

Podczas stosowania prawie wszystkich produktów przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, donoszono o występowaniu zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest, aby takie rozpoznanie wziąć pod uwagę u pacjentów, u których biegunka wystąpi podczas lub po zakończeniu leczenia meropenemem (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie podawania leku i zastosowanie specyficznego leczenia zakażeń *Clostridium difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

#### Napady drgawek

Podczas leczenia karbapenemami, w tym meropenemem, niezbyt często obserwowano napady drgawek (patrz punkt 4.8).

#### Ścisłe kontrolowanie czynności wątroby

Podczas leczenia meropenemem należy ściśle kontrolować czynność wątroby ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (zaburzenia czynności wątroby z cholestazą i cytolizą) (patrz punkt 4.8).

Stosowanie u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów z uprzednio występującymi chorobami wątroby należy kontrolować czynność wątroby podczas leczenia meropenemem. Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 4.2).

#### Test Coombsa

Podczas leczenia meropenemem może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego i pośredniego testu Coombsa.

#### Meropenem i kwas walproinowy, walproinian sodu lub walpromid

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meropenemu z kwasem walproinowym, walproinianem sodu ani z walpromidem (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Merinfec zawiera sól.

#### Merinfec, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

500 mg meropenemu (bezwodnego) zawiera 45 mg (1,95 mmola) sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### Merinfec. 1 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

1 g meropenemu (bezwodnego) zawiera 90 mg (3,9 mmola) sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie badano interakcji z produktami leczniczymi innymi niż probenecyd. Probenecyd konkuruje z meropenemem o aktywne wydzielanie kanalikowe, dlatego hamuje wydalanie meropenemu przez nerki, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz zwiększenie stężenia meropenemu w osoczu. Należy zachować ostrożność, jeśli probenecyd stosuje się jednocześnie z meropenemem.

Nie badano możliwego wpływu meropenemu na wiązanie z białkami lub na metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak meropenem wiąże się z białkami osocza w tak małym stopniu, że interakcja z innymi lekami w oparciu o ten mechanizm jest mało prawdopodobna.

Jednoczesne podawanie kwasu walproinowego i karbapenemów powodowało zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60%-100% w ciągu dwóch dni. Zmniejszenie to pojawia się szybko i ma dużą wartość, dlatego jednoczesne stosowanie karbapenemów z kwasem walproinowym, walproinianem sodu i walpromidem nie wydaje się możliwe do opanowania i z tego względu należy go unikać (patrz punkt 4.4).

#### Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie antybiotyków i warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Istnieje wiele doniesień o nasilaniu działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko to może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, dlatego trudno ocenić wpływ stosowanego antybiotyku na zwiększenie wartości INR (międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego). Zaleca się częstą kontrolę INR podczas i krótko po zakończeniu jednoczesnego podawania antybiotyków z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania meropenemu u kobiet w ciąży lub dane te są ograniczone. W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa należy unikać stosowania meropenemu podczas ciąży.

##### Karmienie piersią

Wykrywano niewielkie stężenia meropenemu w mleku karmiących zwierząt. Notowano wydzielanie niewielkich ilości meropenemu z mlekiem kobiety. Meropenemu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, chyba że spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu meropenemu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **8. Działania niepożądane**

W przeglądzie danych dotyczących 5026 zastosowań meropenemu u 4872 pacjentów, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem były: biegunka (2,3%), wysypka (1,4%), nudności lub wymioty (1,4%) i odczyny zapalne w miejscu podania (1,1%). Najczęściej zgłaszanymi zmianami w wynikach badań laboratoryjnych po zastosowaniu meropenemu były: trombocytoza (1,6%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5-4,3%).

Wymienione w tabeli działania niepożądane o nieznaney częstości obserwowano po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, lecz nie obserwowano ich u 2 367 pacjentów zakwalifikowanych do przedrejestracyjnych badań klinicznych meropenemu podawanego dożylnie i domięśniowo.

Wszystkie działania niepożądane podano w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 1**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie</b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Niezbyt często	drożdżyca jamy ustnej i pochwy
	Często	trombocytoza
	Niezbyt często	eozynofilia, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Częstość nieznaną	agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
	Częstość nieznaną	obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja (patrz punkty 4.3 i 4.4)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	ból głowy
	Niezbyt często	parestezje
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Rzadko	drgawki (patrz punkt 4.4)
	Często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
	Częstość nieznaną	zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Niezbyt często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	wysypka, świąd
	Niezbyt często	pokrzywka
	Częstość nieznaną	zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS Syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	stan zapalny, ból
	Niezbyt często	zakrzepowe zapalenie żył
	Częstość nieznaną	ból w miejscu podania

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, **Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa**, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić przedawkowanie względne, jeśli dawki nie zmodyfikowano w sposób opisany w punkcie 4.2. Ograniczone doświadczenie z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazuje, że jeśli po przedawkowaniu wystąpią działania niepożądane, odpowiadają one profilowi działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8; są na ogół lekkie i ustępują po odstawieniu produktu leczniczego lub zmniejszeniu jego dawki. Należy rozważyć leczenie objawowe.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek produkt leczniczy jest szybko wydalany przez nerki.

Meropenem i jego metabolit można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; karbapenemy.  
Kod ATC: J01DH02

#### Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze meropenemu polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych przez wiązanie się z białkami wiążącymi penicyliny (ang. penicillin binding protein, PBP).

#### Działanie farmakodynamiczne

Wykazano, że podobnie jak w przypadku innych beta-laktamowych leków przeciwbakteryjnych, skuteczność działania meropenemu zależy od czasu, w jakim stężenie leku przekracza minimalne stężenie hamujące ( $T > MIC$ ). W modelach nieklinicznych meropenem wykazywał działanie, gdy jego stężenia przekraczające MIC, określone dla drobnoustrojów wywołujących zakażenie, utrzymywały się w osoczu przez około 40% czasu pomiędzy kolejnymi dawkami. Takich wartości nie ustalono w warunkach klinicznych.

#### Mechanizm oporności

Oporność bakterii na meropenem może wynikać ze:

- (1) zmniejszonej przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (na skutek zmniejszonego wytwarzania puryn)
- (2) zmniejszonego powinowactwa do docelowych białek wiążących penicyliny
- (3) zwiększonej ekspresji składników pompy usuwającej lek z wnętrza komórki
- (4) wytwarzania beta-laktamaz, które mogą hydrolizować karbapenemy.

Na terenie Unii Europejskiej notowano występowanie lokalnych skupisk zakażeń wywołanych bakteriami opornymi na karbapenemy.

Nie ma wynikającej z mechanizmu działania oporności krzyżowej między meropenemem i produktami z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin. Jednak bakterie mogą wykazywać oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli mechanizm jej powstawania obejmuje brak przepuszczalności i (lub) pompy usuwające lek z wnętrza komórki bakteryjnej.

#### Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono wartości graniczne MIC zgodnie z zaleceniami Europejskiej Komisji Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

<b>Kliniczne wartości graniczne MIC meropenemu wg EUCAST (2014-01-01, v. 4.0)</b>		
Drobnoustrój	Wrażliwe (S) (mg/l)	Oporne (R) (mg/l)
<b><i>Enterobacteriaceae</i></b>	≤2	>8
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤2	>8
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2	>8
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	Komentarz <sup>6</sup>	Komentarz <sup>6</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2	>2
Paciorkowce zieleniące <sup>2</sup>	≤2	>2
<b><i>Enterococcus spp.</i></b>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	Komentarz <sup>3</sup>	Komentarz <sup>3</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1, 2</sup> i <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2, 45</sup>	≤0,25	>0,25
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>	≤2	>8
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	≤2	>8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤0,25	>0,25
Wartości graniczne PK/PD (niezwiązane z żadnym gatunkiem) <sup>5</sup>	≤2	>8

<sup>21</sup> Stężenia graniczne meropenemu dla *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wynoszą 0,25 mg/l (wrażliwe) i 1 mg/l (oporne).

<sup>2</sup> Wyodrębnione szczepy, których MIC przekracza wartość graniczną dla bakterii wrażliwych, są rzadkie lub do tej pory nienotowane. Identyfikacja i testy lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu muszą być powtórzone i, w razie potwierdzenia wyniku, szczep przesłany do laboratorium referencyjnego. Do czasu uzyskania dowodu dotyczącego odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych szczepów, których MIC przekracza aktualną wartość graniczną oporności, należy je zgłaszać jako oporne.

<sup>3</sup> O wrażliwości gronkowców na meropenem wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.

<sup>4</sup> Stężenia graniczne dotyczą tylko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

<sup>5</sup> Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii określone są dla następujących dawek: wartości graniczne EUCAST ustalono dla dawki dobowej 3 × 1000 mg meropenemu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut - najniższa dawka. Dawkę dobową leku 3 × 2 g zastosowano jako podstawę do ustalenia wartości granicznej średnio wrażliwy/oporny (I/R); należy ją wziąć pod uwagę podczas leczenia ciężkich zakażeń.

<sup>6</sup> O wrażliwości paciorkowców grupy A, B, C, G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie wrażliwości na benzylopenicylinę.

-- = Nie zaleca się badania wrażliwości, ponieważ leczenie tym produktem leczniczym zakażeń wywołanych tymi gatunkami bakterii jest niecelowe.

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.



Listę niżej wymienionych patogenów utworzono na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (wrażliwe na metycylinę)<sup>f</sup>

*Staphylococcus spp.* (wrażliwe na metycylinę), w tym *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (grupa B)

Grupa *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (grupa A)

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

***Citrobacter freundii***

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus spp.* (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Beztlenowe bakterie Gram-ujemne

***Bacteroides caccae***

**Grupa *Bacteroides fragilis***

***Prevotella bivia***

*Prevotella disiens*

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecium*<sup>s†</sup>

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Acinetobacter spp.*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Bakterie o oporności naturalnej

**Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella spp.*

Inne drobnoustroje

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

## *Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup>Gatunki, które wykazują naturalną pośrednią wrażliwość.

<sup>£</sup>Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na meropenem.

<sup>†</sup>Współczynnik oporności  $\geq 50\%$  w co najmniej jednym kraju UE.

### Nosacizna i melioidoza

Stosowanie meropenemu u ludzi opiera się na danych z badań *in vitro* dotyczących wrażliwości *B. mallei* i *B. pseudomallei* oraz z ograniczonych badań u ludzi. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z krajowymi i (lub) międzynarodowymi ustaleniami dotyczącymi leczenia nosacizny i melioidozy.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

U zdrowych osób średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny, średnia objętość dystrybucji około 0,25 l/kg (11-27 l) i średni klirens 287 ml/min dla dawki 250 mg, zmniejszający się do 205 ml/min dla dawki 2 g. Po podaniu dawek 500 mg, 1000 mg i 2000 mg w 30-minutowej infuzji średnie wartości  $C_{max}$  wynoszą, odpowiednio, około 23, 49 i 115  $\mu\text{g/ml}$ , a odpowiadające im wartości AUC 39,3; 62,3 i 153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Po podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w infuzji trwającej 5 minut wartości  $C_{max}$  wynoszą 52 i 112  $\mu\text{g/ml}$ . Wielokrotne podawanie meropenemu co 8 godzin osobom z prawidłową czynnością nerek nie powoduje kumulacji leku.

Badanie u 12 pacjentów, którym po zabiegach chirurgicznych z powodu zakażenia w obrębie jamy brzusznej podawano meropenem w dawce 1000 mg co 8 godzin, wykazało porównywalne wartości  $C_{max}$  i okresu półtrwania z wartościami u osób zdrowych, ale większą objętość dystrybucji (27 l).

### Dystrybucja

Średnie wiązanie meropenemu z białkami osocza wynosi około 2% i jest niezależne od stężenia. Po szybkim podaniu (trwającym 5 minut lub krócej) farmakokinetyka przebiega dwuwykładniczo, ale jest to dużo mniej widoczne po 30-minutowej infuzji. Wykazano, że meropenem dobrze przenika do różnych płynów i tkanek, w tym płuc, wydzieliny oskrzelowej, żółci, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanek żeńskich narządów płciowych, skóry, powięzi, mięśni i wysięku do jamy otrzewnej.

### Metabolizm

Meropenem jest metabolizowany w procesie hydrolizy pierścienia beta-laktamowego, z wytworzeniem nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu. W warunkach *in vitro* meropenem wykazuje mniejszą niż imipenem wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-I (DHP-I), dlatego nie jest konieczne jednoczesne stosowanie inhibitora DHP-I.

### Eliminacja

Meropenem jest wydalany głównie przez nerki w niezmienionej postaci. Około 70% (50-75%) podanej dawki wydalane jest w niezmienionej postaci w ciągu 12 godzin. Kolejne 28% wydalane jest w postaci mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu. Wydalanie z kałem stanowi tylko około 2% podanej dawki. Zmierzony klirens nerkowy i wpływ probenecydu wskazuje, że meropenem podlega zarówno przesączaniu kłębuszkowemu, jak i wydzielaniu w kanalikach nerkowych.

### Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek powodują zwiększenie wartości AUC w osoczu i wydłużenie okresu półtrwania meropenemu. Wartość AUC zwiększała się 2,4-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 33-74 ml/min), 5-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami (klirens kreatyniny 4-23 ml/min) i 10-krotnie u pacjentów poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny  $< 2$  ml/min) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $> 80$  ml/min). Wartość AUC dla nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu z otwartym pierścieniem była także znacząco zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Meropenem jest usuwany metodą hemodializy, a klirens podczas hemodializy jest około czterokrotnie większy niż u pacjentów z bezmoczem.

#### Niewydolność wątroby

Badanie przeprowadzone u pacjentów z poalkoholową marskością wątroby wykazało, że choroba wątroby nie wpływa na farmakokinetykę meropenemu po podaniu dawek wielokrotnych.

#### Dorośli pacjenci

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u osób chorych nie wykazały znaczących różnic w farmakokinetyce w porównaniu z osobami zdrowymi z równoważną czynnością nerek. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych pochodzących od 79 pacjentów z zakażeniem w obrębie jamy brzusznej lub zapaleniem płuc, wykazano zależność objętości centralnego kompartmentu od masy ciała, a klirensu od klirensu kreatyniny i wieku.

#### Dzieci i młodzież

Badania farmakokinetyki u niemowląt i dzieci z zakażeniem wykazały, że wartości  $C_{max}$  po podaniu meropenemu w dawkach 10, 20 i 40 mg/kg mc. były zbliżone do wartości u dorosłych po podaniu dawek, odpowiednio, 500, 1000 i 2000 mg. Porównanie wykazało zgodność danych farmakokinetycznych w zakresie dawek i okresów półtrwania, z danymi obserwowanymi u dorosłych, z wyjątkiem najmłodszych dzieci (w wieku <6 miesięcy, u których  $t_{1/2}$  wynosi 1,6 godziny). Średni klirens meropenemu wynosił 5,8 ml/min/kg mc. (6-12 lat), 6,2 ml/min/kg mc. (2-5 lat), 5,3 ml/min/kg mc. (6-23 miesięcy) i 4,3 ml/min/kg mc. (2-5 miesięcy). Około 60% dawki jest wydalone z moczem w ciągu 12 godzin w postaci meropenemu, a następne 12% w postaci metabolitu. Stężenie meropenemu w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stanowi około 20% stężenia w osoczu, jednak istnieje znacząca zmienność osobnicza.

Farmakokinetyka meropenemu u noworodków wymagających leczenia przeciwwązkowego wykazywała większy klirens u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążyowym, z ogólnym średnim okresem półtrwania wynoszącym 2,9 godziny. Symulacja Monte Carlo przeprowadzona w oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny wykazała, że podawanie dawki 20 mg/kg mc. co 8 godzin zapewniało utrzymywanie się stężenia meropenemu powyżej wartości MIC określonych dla *P. aeruginosa* przez ponad 60% czasu ( $T > MIC$ ) między kolejnymi dawkami u 95% wcześniaków i u 91% noworodków urodzonych o czasie.

#### Osoby w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyki u zdrowych osób w podeszłym wieku (65-80 lat) wykazały zmniejszenie klirensu osoczkowego, co korelowało ze związanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny i mniejszą redukcją klirensu pozanerkowego. Zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna poza przypadkami umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach wskazują, że meropenem jest dobrze tolerowany przez nerki. Histologicznie dowiedzione uszkodzenie kanalików nerkowych obserwowano u myszy i psów jedynie po jednorazowym podaniu dawek 2000 mg/kg mc. i większych oraz w badaniu u małp otrzymujących dawkę 500 mg/kg mc. przez 7 dni.

Meropenem jest na ogół dobrze tolerowany przez ośrodkowy układ nerwowy. Działanie na OUN obserwowano w badaniach toksyczności ostrej u gryzoni po podaniu dawek przekraczających 1000 mg/kg mc.

Wartość  $LD_{50}$  meropenemu u gryzoni po podaniu dożylnym jest większa niż 2000 mg/kg mc.

W trwających do 6 miesięcy badaniach z dawkami wielokrotnymi meropenemu obserwowano tylko niewielkie zmiany, w tym zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych u psów.

W konwencjonalnych badaniach na szczurach po podaniu dawek do 750 mg/kg mc. i na małpach po podaniu dawek do 360 mg/kg mc. nie dowiedziono ani działania mutagennego, ani toksycznego wpływu na reprodukcję, w tym działania teratogennego.

We wstępnym badaniu na małpach stwierdzono zwiększenie częstości poronień po podaniu dawki 500 mg/kg mc.

Nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości na meropenem młodych zwierząt w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Produkt leczniczy w postaci dożylny był dobrze tolerowany przez zwierzęta.

W badaniach na zwierzętach meropenem i jego jedyny metabolit miały podobny profil toksyczności.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Merinfec, 500 mg zawiera: 104 mg sodu węglanu bezwodnego.

Merinfec, 1 g zawiera: 208 mg sodu węglanu bezwodnego.

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

4 lata

#### Po rozpuszczeniu

##### Szybkie wstrzyknięcie dożylne

Roztwór do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego sporządza się przez rozpuszczenie produktu leczniczego Merinfec w jałowej wodzie do wstrzykiwań, do uzyskania końcowego stężenia 50 mg/ml. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub ma jasnożółtą barwę.

Chemiczną i fizyczną trwałość otrzymanego roztworu do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego wykazano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej (25°C) lub przez 12 godzin w temperaturze 4°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli sposób otwierania, rozpuszczania i rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

##### Infuzja dożylna

Roztwór do infuzji otrzymano przez rozpuszczenie produktu leczniczego Merinfec w jednym z kilku możliwych rozpuszczalników (patrz punkt 6.6), do uzyskania końcowego stężenia od 1 do 20 mg/ml. Chemiczną i fizyczną trwałość przygotowanych roztworów do infuzji wykazano w temperaturze pokojowej (25°C) i w temperaturze 4°C przez czas podany w poniższym zestawieniu.

Roztwór do rozcieńczania	Okres stabilności w	
	25°C	4°C
0,9% roztwór chlorku sodu	4 h	24 h
5% roztwór glukozy	1 h	4 h
10% roztwór glukozy	1 h	2 h

5% roztwór glukozy i 0,225% roztwór chlorku sodu	2 h	4 h
5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu	1 h	4 h
5% roztwór glukozy i 0,15% roztwór chlorku potasu	1 h	6 h
2,5% roztwór mannitolu	2 h	16 h
10% roztwór mannitolu	1 h	8 h
Normosol M w 5% roztworze dekstrozy	1 h	8 h
5% roztwór glukozy i 0,02% roztwór wodorowęglanu sodu	1 h	6 h

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli sposób otwierania, rozpuszczania i rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania. Nie zamrażać sporządzonego roztworu.

Warunki przechowywania produktu po rozpuszczeniu patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

##### Merinfec, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Krystaliczny proszek w kolorze białym do żółtawego w fiolce z bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 20 ml z korkiem z gumy butylowej (typu I) i wieczkiem z aluminium.

##### Wielkości opakowań

Opakowanie zawierające 1 fiolkę z 500 mg meropenemu.

Opakowanie zawierające 10 fiolek z 500 mg meropenemu w każdej fioлке.

##### Merinfec, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Krystaliczny proszek w kolorze białym do żółtawego w fiolce z bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 30 ml z korkiem z gumy butylowej (typu I) i wieczkiem z aluminium.

##### Wielkości opakowań

Opakowanie zawierające 1 fiolkę z 1 g meropenemu.

Opakowanie zawierające 10 fiolek z 1 g meropenemu w każdej fioлке.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W trakcie sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy zachować standardowe warunki aseptyki.

##### Wstrzyknięcie

W celu przygotowania meropenemu do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań.

##### Infuzja

W celu podania meropenemu w infuzji dożylniej proszek można rozpuścić bezpośrednio w następujących roztworach do infuzji: 0,9% roztworze chlorku sodu, 5% roztworze glukozy, 10% roztworze glukozy, 5% roztworze glukozy z 0,225% roztworem chlorku sodu, 5% roztworze glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu, 5% roztworze glukozy z 0,15% roztworem chlorku potasu, 2,5% roztworze mannitolu, 10% roztworze mannitolu, roztworze Normosol-M w 5% roztworze dekstrozy lub 5% roztworze glukozy z 0,02% roztworem wodorowęglanu sodu.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Sporządzony roztwór należy wstrząsnąć przed użyciem. Roztwór przed podaniem nie może zawierać żadnych widocznych cząstek stałych. Można używać tylko przezroczyste, bezbarwne lub bledożółte roztwory.

W trakcie przygotowywania roztworu i podczas podawania produktu leczniczego należy stosować standardowe zasady aseptyki.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

500 mg: 21523  
1 g: 21524

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.10.2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.03.2015

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.10.2016